

Thesis

MUNICH

1967

**Über die Östrogenausscheidung
im Zyklus vor, während und nach
Verabreichung niedrig dosierter
Progestagen-Östrogen-Gemische**

JOSEF BERGMANN

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I.FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof.Dr.W.Bickenbach

ÜBER DIE ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG IM ZYKLUS VOR, WAHREND
UND NACH VERABREICHUNG NIEDRIG DOSIERTER PROGESTAGEN-ÖSTROGEN-
GEMISCHE.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef Bergmann
aus
Berzdorf

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.R.Kaiser
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.W.Bickenbach
Dekan:	Prof.Dr.M.Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 23.5.1967

INHATSVERZEICHNIS

A.	ALLGEMEINER TEIL	Seite
	I. Östrogene	1
	II. Synthetische Gestagene	4
B.	METHODISCHER TEIL	
	Angewandtes Verfahren zur Bestimmung der Östrogene nach BROWN und NOCKE	8
C.	SPEZIELLER TEIL	
	Über die Östrogenausscheidung vor, während und nach Verabreichung von Progestagen- Östrogen-Gemischen.	
	1. Literaturangaben	11
	2. Eigene Untersuchungen	12
	Diskussion	23
	Zusammenfassung	27
	Abbildungen	28
	Literaturverzeichnis	35

EINLEITUNG

Östrogene und Progestagene haben zur Behandlung der Ovarialinsuffizienz und zur Ovulationshemmung bzw. Kontrazeption in den letzten Jahren eine große Bedeutung erlangt. Über eine Rückwirkung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems kommt es hierbei zu einer Hemmung der generativen Ovarialfunktion.

Da die Verabreichung von Östrogenen und Progestagenen somit einen erheblichen Eingriff in das Endokrinium der Frau darstellt, sollte untersucht werden, wie hoch die Östrogenausscheidung unter niedriger Dosierung von Progestagen-Östrogen-Gemischen ist und ob sich eine stufenweise Dosisabhängigkeit der Ovulationshemmer aus der Östrogenausscheidung ergibt. Des weiteren sollte zur Beurteilung der sog. Erholphase untersucht werden, wie sich das Endokrinium nach Langzeitbehandlung mit diesen Substanzen verhält.

Die Untersuchungen wurden mit der seit 1955 von Brown angegebenen und von Nocke modifizierten Methode durchgeführt, die eine exakte Trennung der Östrogene in Östradiol, Östron und Östriol erlaubt.

ALLGEMEINER TEIL

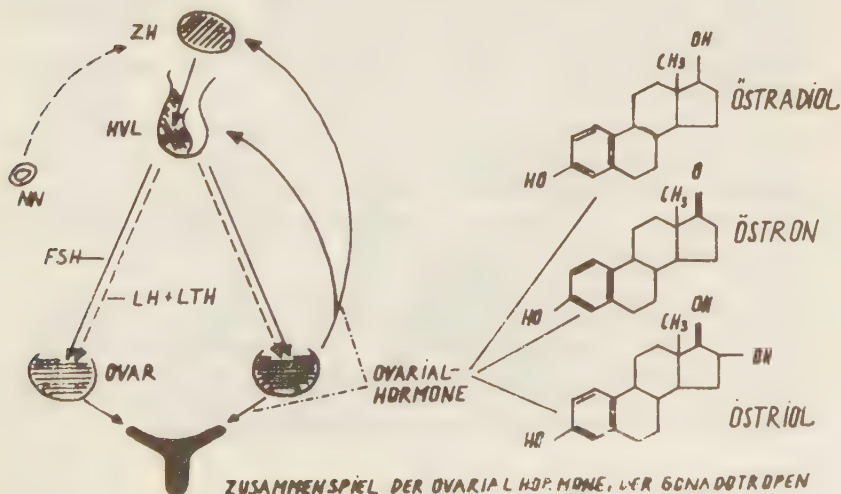
REGULATION DER OVARIALFUNKTION, BIOSYNTHESE UND STOFFWECHSEL DER ÖSTROGENE, ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG IM BIPHAS. ZYKLUS.

1. Regulation der Ovarialfunktion:

Voraussetzung für den ungestörten Ablauf der Ovarialfunktion ist die Intaktheit des aus drei Gliedern bestehenden neurohumeralen Funktionskreises: Ovarium-Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen.

HOHLWEG und JUNKMANN (29) forderten erstmals auf Grund eigener Versuche ein der Hypophyse übergeordnetes Zentrum im Zwischenhirn ("Sexualzentrum"). Die von diesem Zentrum induzierte Bildung gonadotroper Hormone im HVL fördert im Ovarium die Follikelreifung und Östrogenbildung. Anstieg der östrogenen Hormone bewirkt nun über das Zwischenhirnsystem eine Hemmung der FSH-Bildung, während gleichzeitig die LH-Ausschüttung gefördert wird. Die Progesteronbildung im Gelbkörper erfolgt durch das nach der Ovulation ebenfalls vom HVL abgegebene LTH.

Als Bildungsstätte östrogenen Hormone im Ovarium kommen in erster Linie die Granulosa- und Thekazellen der heranreifenden Follikel sowie der Gelbkörper in Frage (66).



ZUSAMMENSPIEL DER OVARIALHORMONE, DER GONADOTROPEN HORMONE UND DER ANDROGENE INK. NEBENNIERE (26)

2. Biosynthese und Stoffwechsel:

Für die Östrogensynthese im Körper kommen nach bisherigen Untersuchungen folgende Möglichkeiten in Betracht (1,14):

a) Aufbau aus Cholesterin, wie aus den Versuchen von CLAESON und HILLARP (9) hervorgeht. Im Interstitium der Ovarien oestrischer und trächtiger Laboratoriumstiere wurde eine doppelbrechende Substanz (Cholesterinester) festgestellt, die als Vorstufe der Östrogene angesehen wird. Mobilisierung und Speicherung dieser Vorstufe wird vom HVL kontrolliert.

b) Synthese aus Acetat

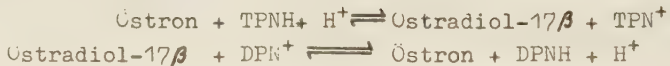
Inkubation von Ovarial-, Placenta- und Testisgewebe mit Acetat führt zur Östrogenbildung. Die C-Atome des Steroids entstammen entweder den Methyl- oder Carboxylgruppen der Essigsäure.

c) Bildung aus Androgenen

Aus Testosteron und anderen Androgenen können im Ovarium und in der Placenta Östrogene gebildet werden.

d) Die Bildung aus Progesteron geschieht in nicht nennenswertem Umfange, wie PLOTZ (53) nach Zufuhr bei schwangeren Frauen zeigen konnte.

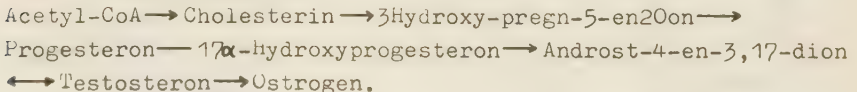
Während Östradiol und Östron als primäre Östrogene gelten, soll Östriol selbständig nur in der Placenta gebildet werden. Östriol wird allgemein als das quantitativ wichtigste Stoffwechselprodukt von Östron und Östradiol aufgefaßt (13). Östron und Östradiol bilden ein reversibles System mittels DPN und TPN (61).



Die Möglichkeit der Umwandlung ist in den einzelnen Geweben bzw. Organen verschieden. Während in der Leber vornehmlich die Dehydrierung stattfindet wird in Nebenniere und Hoden besonders Östron zu Östradiol umgewandelt.

HELLER (27) hält die Umwandlung von Östron zu Östradiol als ersten Abbauschritt des Östrogens.

Die Biosynthese der Östrogene wird heute folgendermaßen aufgefaßt:



Die Inaktivierung erfolgt größtenteils in der Leber (28). Hierbei greifen mehrere Enzymsysteme ineinander. ZONDEK konnte 1934 erstmals Östron durch Leberbrei inaktivieren. Durch Kopplung an Glucuron- oder Schwefelsäure werden die Steroide in Form wasserlöslicher Ester teils durch die Nieren mit dem Urin, teils mit der Galle ausgeschieden (5).

3. Östrogene im Zyklus:

Aus der Zahl der endogenen Östrogene sind für die Klinik nur die drei klassischen Östradiol, Östron und Östriol von Bedeutung. Im biphasischen Menstruationszyklus der Frau steigen diese kontinuierlich, erreichen zum Zeitpunkt der Ovulation ein Maximum, das am letzten Tag des Temperaturtiefs liegt(35). In der Mitte der Lutealphase kommt es zu einem nochmaligen Anstieg, dem Lutealmaximum. Das Östriolmaximum hinkt meist um einen Tag nach (oestriol-lag), bedingt durch die Hydroxylierung der primären Ovarialhormone.

DICZFALUSI hat nach den Angaben von BROWN folgende Mittelwerte errechnet (5,13):

	Östradiol	Östron	Östriol
Zyklusbeginn	0,7	2,8(0,2-7,2)	4,7(1,9-11,4)
Ovulationsmax.	7,9(2,8-21,8)	20,1(14,8-27,4)	30,9(8,1-119)
Lutealmax.	5,0(2,1-10,6)	11,3(5,4-25,0)	21,1(5,0-89)

HAMMERSTEIN (26) fand in 10 Zyklen eine mittlere Östrogenausscheidung von $32,3\text{g}/(22,2-43,2)/24\text{-Stundenurin}$. Das 1. Ausscheidungsmaximum lag im Durchschnitt 13,7 Tage vor der Menstruation mit $71,6\text{g}/24\text{-Stundenurin}$, die mittlere Östrogenausscheidung in der Lutealmitte betrug $55\text{g}/24\text{-Urin}$.

Die Untersuchungen im Hormonlabor der UFK, München, führten im wesentlichen zu gleichen Ergebnissen (67)

Nach der Menopause ist nur noch eine geringe Östrogenausscheidung ($13,2+3,9\text{g}/24\text{-Stundenurin}$) festzustellen (37). Wie BULBROOK und GREENWOOD (8) zeigten, scheinen diese Östrogene aus den Nebennieren zu stammen. Jedoch konnten sie auch bei adrenaletomierten und ovariectomierten Frauen geringe Östrogenmengen im Urin feststellen.



ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG IM ZYKLUS NACH HAMMERSTEIN (26)

ALLGEMEINER TEIL II

SYNTHETISCHE GESTAGENE

Der weibliche Organismus verfügt über 3 gestagen wirksame Hormone, dem Progesteron und einem Gemisch der 20α und 20β -Isomeren des Δ^4 -3-Ketopregnen-20-ol (65).

Bereits INHOFFEN und HOHLWEG (30) konnten 1938 dem von ihnen synthetisierten 17α -Äthinylderivat des Testosterons eine progesteronähnliche Wirkung nachweisen. Die in den folgenden Jahren in großer Zahl gefundenen Steroide mit gestagener Wirkung lassen sich ihrer chem. Struktur nach in 2 große Gruppen einteilen:

- a) Derivate des 19-Nortestosterons mit einer Acetylen-Gruppe in 17α
- b) Derivate des Progesterons mit einer acetylierten Hydroxylgruppe in 17α und Substitution des H-Atoms an C_6 .

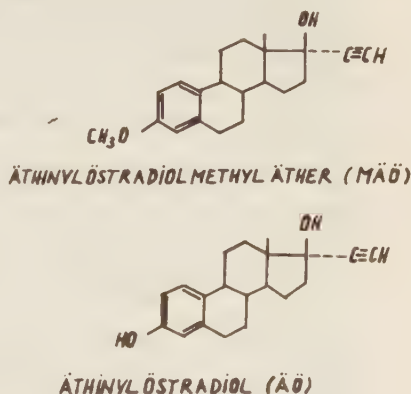
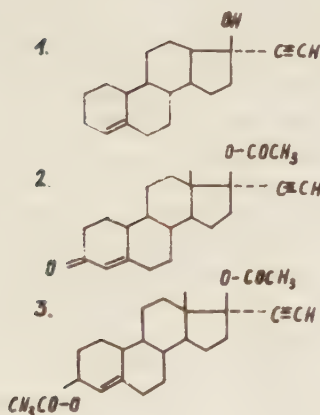
Am Ovar steht die Hemmung der Follikelreifung und damit das Ausbleiben der Ovulation im Vordergrund, kenntlich an einer verminderten Östrogen- und Pregnandiolausscheidung. Trotz mancher Bedenken hält LORAINE (40) diese beiden Kriterien hinreichend für die Beurteilung einer Ovulationshemmung. Bei einer zyklischen Anwendung sind am Endometrium Proliferation und Sekretion auf einen kurzen Zeitraum zusammengedrängt, wobei jeder Phase die volle Differenzierung fehlt. In der 2. Hälfte eines Hemmzyklus kommt es zu einer zunehmenden glandulären Involution und deciduaähnlichen Umwandlung des Stromas (16,34,58).

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß die Kombination mit einem Östrogen einem reinem Gestagen vorzuziehen ist. Die Östrogenkomponente verhindert an den peripheren Organen Rückbildungserscheinungen sowie weitgehend Zwischenblutungen (32). Als Östrogene stehen Äthinyl-östradiol (AO) oder dessen 3-Methyläther (MAO) in Gebrauch.

Die androgene Wirkung der Norsterioide führt in therapeutischen Dosen im allgemeinen kaum zu Virilisierungserscheinungen. Im Tierversuch (43) und beim Menschen wurden jedoch in der Gravitätät (20) fetale Maskulinisierungen beobachtet. Deshalb sind sie bei einer Schwangerschaft streng kontraindiziert; Leberschäden, Thrombembolien und Allergien gelten als relative Kontraindikationen (36).

Im folgenden werden 3 Präparate beschrieben, die bei den vorliegenden Untersuchungen verwendet wurden.

1. 17α -Athinyl-3-desoxo-19-nortestosteron + MAÖ
(als LYNDIOL der Firma Organon im Handel)
2. 17α -Athinyl-19-nortestosteron-Acetat + AÖ
(ETALONTIN der Firma Parke & Davis)
3. 17α -Athinyl-4-oestren- $3\beta,17\beta$ -dioldiacetat + MAÖ
(OVULEN der Firma Boehringer & G.D.Searle)



1. Äthnyl-desoxonortestosteron (Lynestrenol)

Diese Gruppe ist durch das Fehlen des Methylrestes an C19 und des Sauerstoffs an C3 gekennzeichnet. Man bezeichnet sie deshalb auch als 3-Desoxo-Verbindungen oder Östrenole.

Die Synthese wurde von WINTER (63) beschrieben und OVERBEEK berichtete 1959 anlässlich des 3. World Congress of Sterility and Fertility in Amsterdam erstmals über die pharmakologische Wirkung der Östrenole. Neben einer stark progestativen besitzt Äthnylöstrenol eine ausgesprochen ovulationshemmende Wirkung. Im Tierversuch beträgt die Östrogenaktivität nur 1-2% der von Äthnylöstradiol, der Androgeneffekt ist gering, etwa ein Drittel bis ein Viertel von Methyltestosteron (46). Nach OVERBEEK sind bei tagl. Dosen unter 15mg keine Androgeneffekte zu erwarten.

KOPERA und HUIX (38) halten eine Dosis von 5mg bei den in Frage kommenden gynäk. Indikationen für hinreichend. Gelegentliche Zwischenblutungen besserten sich nach Dosiserhöhung. BORGLIN (2) beobachtete, daß Lyndiol im Vergleich zu Conovid (Noräthinodrel + MAO) abnorme Intervalle besser regulieren konnte und Nebenerscheinungen weniger häufig waren.

2. 17 α -Athinylnortestosteronacetat

Die progestative Wirksamkeit von Athinylnortestosteron wurde im Clauberg-Test durch Veresterung mit Essigsäure um das 2-fache erhöht (55). Die Östrogenaktivität beträgt im Allen-Doisy-Test subc. injiziert 0,001mg, bei oraler Fütterung 0,0033mg, wählt man für die relative östrogene Aktivität von Östradiol 1,0mg. JUNKMANN (31) konnte im Tierversuch ferner zeigen, daß zur Ovulationshemmung notwendige Tagesdosis bei der Ratte oral um ein 30 faches geringer ist als bei subc. Injektion.

Athinylnortestosteronacetat führt in einer Totaldosis von 10-20mg, oral appliziert, bereits zu einer Transformation des Endometriums bei der Kastratin (54), während die Gesamtdosis für ein voll sekretorisches Endometrium 40mg beträgt (44). In Kombination mit einem Östrogen nennt NEVINNY-STICKEL als tägl. Maximaldosis für eine Ovulationshemmung 4,0mg (44).

PEETERS (48) sowie MELVIN und TAYMOR (42) berichteten bei niedrigerer Dosierung (2mg ANTA + 0,03mg AÖ, 2,5mg ANTA) über unbefriedigende Endometriumbiopsien, biphas. Temperaturverlauf und Lutealanstieg des Pregnandiols über 1,0mg/24 Stundenurin in mehreren Fällen.

Bereits 2mg Athinylnortestosteronacetat löst einen starken thermogenetischen Effekt aus (50).

3. 17 α -Äthiny-4-oestren-3 β ,17 β -diodiacetat (Ethinodioldiacetat)

Ethinodioldiacetat ist das bisher wirksamste synth.Gestagen aus der Reihe der 19-Nortestosterone (15). COLTON und KLIMSTRA (11) berichteten 1962 erstmals über die chem. Struktur und biolog. Wirksamkeit des neuen Steroids. VENNIG (62) erklärt die gesteigerte Wirksamkeit durch Modifikation der Δ^4 3-ketokonfiguration. Ethinodioldiacetat entfaltet in Tiertesten unterschiedliche Wirkungen. Es zeigt sowohl progestative als auch östrogene Eigenschaften und darüber hinaus vermag es Uteruseffekte beider Hormone zu antagonisieren (15). Beim Menschen ist es 5 mal stärker wirksam als Noräthinodrel.

Aufbauend auf den Beobachtungen von GREENBLATT (18) fand SWEYER (60) folgende wirksame Dosen im Menstruationsverzögerungstest:

4,0mg (ED_{50}) für Ethinodioldiacetat

1,5mg in Verbindung mit 0,05mg MÄÖ

PINCUS (52) beobachtete bei 12 Frauen in über 90% eine Hemmung der Ovulation mit 1mg Ethinodioldiacetat + 0,05mg MÄÖ. Nach HALLER (22) bewirkt eine Kombination von 1mg Ethinodioldiacetat in Verbindung mit 0,1mg MÄÖ (OVULEN) eine sichere Hemmung der Ovulation, über einen Zeitraum von 21 Tagen regelmäßig eingenommen.

METHODISCHER TEIL

ANGEWANDTES VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG DER ÖSTROGENE NACH J.B.BROWN UND W.NOCKE

Die vorliegenden Ergebnisse wurden nach den von BROWN 1955 und NOCKE 1961 angegebenen Verfahren ermittelt (4,45). Das Verfahren von BROWN beruht auf einer Weiterentwicklung der von CLAYTON (10) beschriebenen Methode und erlaubte erstmals eine getrennte Bestimmung in Östradiol, Ostron und Östriol. Durch Methylierung der phenolischen Fraktion konnte er den Arbeitsvorgang verbessern. Die Trennung der methylierten Östrogene erfolgt dann durch Chromatographie mittels Aluminiumoxyd-Säulen, von STIMMEL (59) zuerst angewandt. NOCKE fand mit einem geringeren Koberreagens bessere Reaktionsbedingungen in der 1. Stufe der Kober-Reaktion. Während er mit der BROWN'schen Methode eine unvollständige Farbumkehr von grün-gelb zu rosa beobachtete, konnte er mit niedrigeren Schwefelsäure-Gesamtkonzentrationen und Änderung der Erwärmszeit eine vollständige Rosafärbung in der 2. Stufe der Kober-Reaktion erreichen.

Da das Verfahren von BROWN schon hinreichend beschrieben wurde, soll es hier nur in seinen wichtigsten Teilen wieder gegeben werden.

1. H y d r o l y s e u n d E x t r a k t i o n

Die in Form wasserlöslicher konjugate ausgeschiedenen Östrogene werden durch Säurehydrolyse freigesetzt. Die Hydrolyse erfolgt mit konz. HCl (30 ml/200 ml Urin). 60 Minuten erwiesen sich als optimale Hydrolysezeit. Die saure Fraktion wird nach Atherextraktion durch Waschen mit einer Carbonatpufferlösung (pH 10,5) entfernt. Durch waschen mit NaOH 8% und teilweiser Neutralisation mit 8% NaHCO₃ können störende Substanzen in der wässrigen Phase eliminiert werden. Dabei wandern die Östrogene durch Zunahme der Carbonationenkonzentration in den Atherextrakt zurück. Nach nochmaliger Reinigung mit NaHCO₃ und H₂O wird der Ather abdestilliert.

2. E x t r a k t i o n d e r P h e n o l f r a k t i o n u n d M e t h y l i e r u n g

Das in 1 ml Athanol gelöste Destillat wird in Benzol und Petroläther gelöst. Aus diesem Gemisch wird das Östroil mit aqua dest. und Ostron-Östradiol mit 1,6% NaOH extrahiert. Nach Zugabe von H₃BO₃ und (CH₃)₂SO₄ werden beide Extrakte 30 min. bei 37,5° in ein Wasserbad gestellt. Der Vorgang wird nach Hinzufügen von 20% NaOH und Dimethylsulfat wiederholt. Die Methylierung ist danach beendet.

3. Entfernung störender Substanzen

Die Entfernung störender Substanzen geschieht durch Oxydation mit 30% H₂O₂ und Zugabe 20% NaOH. Die anschließend mit Benzol extrahierte Östriol und die in Petroläther befindliche Östron-Östradiolfraktion werden mit aqu.dest. gewaschen.

4. Chromatographie

Die Chromatographie führt zur Trennung der drei Östrogenfraktionen, in das stark phenolische Östriol und das schwach phenolische Östron und Östradiol. Daneben werden im Kohextrakt befindliche Trochome eliminiert. Standardisierte Glasröhren werden mit 2g Aluminiumoxyd, das vorher durch wasser inaktiviert wird, gefüllt.

Nach waschen der Östriolfraktion mit 1,4% Äthanol in Benzol und 25% Benzol in Petroläther für Östron-Östradiol, erfolgt die Extraktion.

Östriolmethyläther wird mit 2,5% Äthanol in Benzol und Östronmethyläther mit 40% Benzol in Petroläther extrahiert. Anschließend daran wird mit reinem Benzol der Östradiolmethyläther extrahiert.

5. Quantitative Erfassung der Östrogene

Zusammen mit diesen 3 Fraktionen werden 3 Vergleichsreagenzien angesetzt. Nach Zufügen von je 0,2 ml einer 2% Hydrochinonlösung erfolgt die Vakuumdestillation.

Die nun folgenden Arbeitsgänge entsprechen dem von NOCKE modifiziertem Verfahren.

a) Färbung oder "Kober-Reaktion"

Notwendig für das Zustandekommen der Kober-Reaktion ist eine phenolische Hydroxyl- oder Methylgruppe an C₃ sowie ein intakter Ring D mit O₂-Funktion in C-17.

1. Stufe:

Kober-Reag. H₂SO₄% Erhitzungsz. Wasser Erhitzungsz.

Östriol	2,1 ml	76	20 min.	1,1 ml	14 min.
Östron	2,1 ml	66	20 min.	1,1 ml	6 min.
Östradiol	2,8 ml	55	20 min.	0,4 ml	10 min.

Farbumschlag von gelb-grün $\xrightarrow{\text{Oxydation}}$ rosa

Die Schwefelsäureendkonzentrationen betragen in der vorher aufgezählten Reihenfolge 49,8%, 43,4% und 48,1%. Bei der Methode von BROWN waren sie um 7-13% höher.

b) Messung

Die Messung der gewonnenen Kober-Chromogene wurde im Beckman-Quarz-Spektralphotometer, Modell DU, bei folgenden Wellenlängen $m\mu$ durchgeführt:

	E_1	E_2	E_3
Östriol	472	514	556
Östron	474	515	556
Östradiol	480	518	556

Die Auswertung der gefundenen Exstinktionsgrößen erfolgte nach der ALLEN'schen Formel: $E_{\text{corr.}} = 2 E_2 - (E_1 + E_3)$

Die Menge an Östrogenmethyläthern in erhält man, wenn man die Werte in eine mit reinem Östrogenmethyläther festgelegte Standardkurve einträgt. Anschließend werden die Mengen auf 24h-Urinausscheidung umgerechnet. Bei sorgfältiger Einhaltung der Versuchsanordnung lassen sich mit dieser Methode Mengen bis zu 3-4 μ /24h-Urin feststellen. BROWN konnte bei eigenen Recoveryversuchen 80-90% des zugestzten Materials wiedergewinnen.

Wiedergewinnungsversuche.

Eigene Recoverys, die in 2 Doppelbestimmungen mit dem Urin eines 8jährigen Jungen durchgeführt wurden, ergaben folgende Werte:

Östriol	80%
Östron	86%
Östradiol	81%

SPEZIELLER TEIL

DIE ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG VOR, WAHREND UND NACH GABE NIEDRIG DOSIERTER PROGESTAGEN-ÖSTROGEN-GEMISCHE.

1. Literaturangaben

In der Literatur finden sich bereits verschiedene Angaben über den Einfluß der genannten Verbindungen auf die Östrogenausscheidung im Organismus.

KAISER (33) fand unter Anovlar und Lyndiol Ostriolmengen von 3-7g/24h-Urin. Die um 50-80% niedrigeren Werte entsprechen denen, die bisher bei verschiedenen Amenorrhoeen und in den ersten Menopausejahren ermittelt wurden. Im Vergleich zu der nach Nortestosteronacetat und Athinylöstrenol erhaltenen Gesamtöstrogenausscheidung war sie in Verbindung mit AO oder MAO um weitere 20-50% vermindert.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch BUCHHOLZ (6). Das Verhältnis der drei Östrogenfraktionen scheint sich nicht nennenswert zu ändern. Während Östradiol:Östron:Ostriol im unbehandelten Zyklus 1,0:2,2:2,3 betrug, war es unter Anovlar 1,0:2,0:2,0. Die Östrogenausscheidung schwankte zwischen 8-14 g/24h-Urin.

SHEARMAN (56) beschreibt unter Anovlar-Medikation in 2 Zyklen atypisch hohe Östrogenausscheidungen mit fehlendem Pregnandiolanstieg. Als Erklärung dafür zieht er mehrere Möglichkeiten in Betracht: die Corpus luteum Bildung wurde verhindert, nicht aber die Ovulation oder es kam zur Reifung mehrerer Follikel ohne Eintritt einer Ovulation und schließlich die alleinige Hemmung von LH. Abgesehen von ähnlichen Ergebnissen (24) darf unter Progestagen-Östrogenmedikation die Verminderung der Gesamtöstrogene als typisch gelten (25).

Der Stoffwechsel der synthetischen Gestagene ist bisher noch wenig erforscht, insbesondere ob und in welchem Maße die verabreichten Substanzen als östrogene Abbauprodukte erfaßt werden. Athinylnortestosteron wird durchschnittlich 0,15-0,6% als Athinylöstradiol im Urin ausgeschieden (3).

LORAINÉ (39,40) hat die Östrogenausscheidung nach Langzeitbehandlung untersucht (9-44 Monate). Die Ergebnisse stimmen mit denen überein wie sie nach kurzfristiger Gabe ermittelt wurden. SHEARMAN (57) und PEETERS (49) berichten übereinstimmend, daß der erste unbehandelte Zyklus meist eine verlängerte Follikelphase aufweist und im ganzen etwas protrahiert verläuft. Zwischen dem 10. und 15. Tag kommt es meist zu einem Temperaturabfall. Der zweite Zyklus zeigte praktisch in allen Fällen biphas. Temperaturverlauf und verlief normal.

2. Eigene Untersuchungen

Den vorliegenden Ergebnissen liegen ca. 140 Urinanalysen nach BROWN und NOCKE zugrunde. Die Untersuchungen verteilten sich auf insgesamt 11 Probandinnen im geschlechtsreifen Alter. Die Medikation der Progestagen-Ostrogen-Gemische erfolgte jeweils vom 5.-25. Zyklustag. Während dieser Zeit wurden die Pat. angewiesen, keinerlei andere Medikamente zu nehmen, da diese oft chromogene Substanzen enthalten und in der Kober-Reaktion miterfaßt werden.

TABELLE 1

Übersicht und Dosisangabe der geprüften Substanzen

Progestagen	mg/die	Ostrogen	mg/die	Handelsname
Lynestrenol	2,5	MAÖ	0,075	Lyndiol 2,5
Lynestrenol	1,0	MAÖ	0,06	ohne
ANTA	2,5	AÖ	0,05	Etalontin
ANTA	1,0	AÖ	0,05	ohne
Ethinodioldiac.	1,0	MAÖ	0,1	Ovulen

Lynestrenol = 17α -Äthinyl-3-desoxo-19-nortestosteron
 ANTA = 17α -Äthinyl-19-nortestosteronacetat
 Ethinodiol. = 17α -Äthinyl-4-oestren- 3β , 17β -dioldiacetat
 AÖ = Äthinylöstradiol
 MAÖ = Äthinylöstradiolmethylether

I.) 17 α -Äthinyl-3-desoxo-19-nortestosteron + MÄÖ

Erl.A.

21 Jahre, Menarche mit 14 Jahren, Zyklus 31 Tage/4
O-para, Abort.Ø

TABELLE 2

Östrogenausscheidung im Normzyklus

Zyklus- tag	Basaltemp. °C	Harnmenge ml	Ostradiol	Östron	Östriol	Total
5	36,8	520	4,4	2,0	2,9	9,3
7	36,9	815	1,9	3,4	2,4	7,7
9	36,8	650	3,2	6,9	5,5	15,6
11	36,8	735	3,6	3,1	10,6	17,7
13	36,6	710	3,6	13,7	13,0	30,3
15	36,7	685	11,9	5,1	12,6	29,6
17	36,8	810	12,0	14,0	30,0	56,0
19	36,9	765	2,0	5,3	10,9	18,2
21	37,0	945	2,3	12,9	10,6	25,8
23	37,1	835	1,5	5,7	9,4	16,6
25	37,1	670	2,3	8,4	8,4	19,1
27	37,1	710	1,7	3,7	5,3	10,7

Die Östrogenbestimmungen wurden vom 5.-27.Zyklustag durchgeführt. Die mittlere Gesamtöstrogenausscheidung im 24h/Urin betrug 21,3 γ . Am 17.4yklustag kam es zu einem Maximum der Östrogenausscheidung mit 56,0 γ . Das Verhältnis von Ostradiol: Östron:Östriol war 1,0:1,7:2,5. (Siehe Abb.1)

LEGENDE zu Tabelle 4 Seite 14

Die mittlere Östrogenausscheidung vom 6.-24.4yklustag betrug in 10 Bestimmungen 15,3 γ /24h-Urin. Außer eines geringgradigen Östriol-(21,4 γ am 10.4yklustag) und Östradiolanstiegs (5,4 γ am 16.Tag) war die Gesamtöstrogenausscheidung konstant niedrig. Der thermogenetische Effekt (Abb.3) wurde vom Beginn der Behandlung beobachtet.

Frl.A.

Anamnese siehe Seite 13

TABELLE 3

Östrogenausscheidung im 24h-Urin in μ g unter Medikation von
1,0 mg Lynestrenol + 0,06 mg MAÖ v.5.-24.Zyklustag

Zyklus- tag	Basaltemp.	Harnmenge ml	Östradiol	Östron	Östriol	Total
9	37,0	515	1,5	0,3	15,5	17,3
11	36,8	515	2,6	2,1	3,0	7,7
13	36,9	745	0	3,7	2,3	6,0
15	37,0	700	1,4	2,7	5,4	9,5
17	36,8	825	2,0	2,1	3,8	7,9
19	36,9	425	1,2	2,3	0	3,5
21	36,9	435	3,1	2,9	4,4	10,4
23	37,0	485	2,3	2,8	5,7	10,8

Abgesehen von einem etwas höheren Anfangswert mit 17,3 μ g, war die Östrogenausscheidung im Vergleich zum Leerzyklus deutlich erniedrigt. Die mittlere Gesamtöstrogenausscheidung im 24h-Urin betrug 9,1 μ g. Die Basaltemperatur (Abb.2) verlief uncharakteristisch. Das Verhältnis Östradiol:Östron:Östriol war 0,8:1,2:2,4.

TABELLE 4

Östrogenausscheidung im 24h-Urin in μ g unter Medikation von
2,5 mg Lynestrenol + 0,075 mg MAÖ v.5.-24.Zyklustag

Zyklus- tag	Basaltemp.	Harnmenge ml	Östradiol	Östron	Östriol	Total
6	36,9	790	4,3	3,3	9,4	17,0
8	37,0	440	2,2	1,9	6,2	10,3
10	37,1	540	1,6	3,2	21,4	26,2
12	37,3	450	2,6	2,4	10,6	15,6
14	37,1	615	2,6	4,1	8,9	15,5
16	37,3	570	5,4	4,6	4,0	14,0
18	37,2	600	2,1	4,3	7,7	14,1
20	37,3	640	2,1	1,5	6,2	9,8
22	37,3	900	0	8,2	4,3	12,5
24	37,2	520	0	4,1	14,1	18,2

Frl. Sch.

23 Jahre, Menarche mit 15 Jahren, Zyklus 32-35 Tage/4
O-para, Abort.0

TABELLE 5

Östrogenausscheidung im Normzyklus

Zyklus- tag	Basaltemp.	Harnmenge ml	Östradiol	Östron	Östriol	Total
3	36,6	750	0	4,7	5,1	9,8
5	36,6	830	0,1	9,0	5,3	14,4
7	36,6	725	1,4	7,5	9,2	18,1
9	36,5	650	1,9	6,0	16,0	23,9
11	36,4	850	4,7	17,0	28,3	50,0
13	36,5	705	2,5	8,0	10,9	21,4
15	36,6	1125	6,6	16,0	32,5	55,1
17	36,7	735	3,6	11,9	14,5	30,0

Die mittlere Östrogenausscheidung vom 3.-17. Zyklustag betrug 27,8g/24h-Stundenurin, an dem Östriol einen Anteil von 17,2% hatte. Am 15./16. Zyklustag wurde ein Maximum der Östrogenausscheidung mit 55,1g gemessen. Das Verhältnis von Östradiol: Östron:Östriol war 0,2:0,8:1,2. Die Basaltemperaturkurve nahm ab 15. Zyklustag einen steigenden Verlauf (Abb.4)

TABELLE 6

Die Östrogenausscheidung im 24h-Urin inx unter Medikation von 2,5 mg Lynestrenol + 0,075 mg MAO v.5.-24. Zyklustag

8	36,6	730	1,2	3,5	4,0	8,7
11	36,8	1125	2,8	4,2	9,6	16,6
13	37,0	675	0	4,1	2,7	6,8
15	37,0	925	1,3	3,7	4,9	9,9
17	36,9	660	0	4,0	2,0	6,0
19	36,8	605	1,0	9,4	2,0	12,4
21	37,0	1225	0,6	3,1	2,9	6,6

Bei den vom 8.-21. Zyklustag durchgeführten Bestimmungen war die Östronausscheidung gegenüber Östriol leicht erhöht. Die mittlere Gesamtöstrogenausscheidung im 24h-Urin war mit 9,6g deutlich erniedrigt. Der Verlauf der Basaltemperatur zeigte im ganzen ein erhöhtes Niveau (Abb.5)

Fr.W.

24 Jahre, Menarche mit 14 Jahren, Zyklus 28 Tage/4, partus 2, abort.Ø, Dysmenorrhoeen.

TABELLE 7

Östrogenausscheidung im Normzyklus

Zyklus- tag	Basaltemp.	Harnmenge ml	Östradiol	Östron	Östriol	Total
4	36,5	545	0,8	2,2	3,0	6,0
6	36,7	760	1,1	3,2	5,0	9,3
8	36,6	980	3,9	7,6	7,9	19,4
10	36,9	750	3,9	6,4	11,5	21,8
12	36,8	525	6,1	2,6	13,2	21,9
14	36,7	650	8,0	12,2	18,5	38,7
16	37,4	685	9,8	16,0	30,4	56,2
18	37,3	810	10,6	5,8	22,5	38,9
20	37,0	580	0	4,7	15,2	19,9
22	37,1	665	1,8	10,0	12,6	24,4
24	37,1	950	2,4	10,4	16,9	29,7
26	36,8	640	1,0	2,1	16,3	19,4

Die Bestimmungen wurden vom 4.-26.Zyklustag durchgeführt und ergaben eine mittlere Gesamtöstrogenausscheidung von 25,4 µ im 24h-Urin. Am 16.Zyklustag kam es zu einem Maximum der Östrogenausscheidung mit 56,2 µ. Das Verhältnis von Östradiol:Östron:Östriol betrug 0,5:0,8:1,8. Die Basaltemperatur verlief biphasisch (Abb.6)

Fr.W.

Anamnese Seite 16

TABELLE 8

Ostrogenausscheidung im 24h-Urin unter Medikation von 2,5 mg
Lynestrenol + 0,075 mg MÄÖ v.5.-26.Zyklustag

Zyklus- tag	Basaltemp. °C	Harnmenge ml	Ostradiol	Östron	Östriol	Total
8	36,8	600	0	3,2	2,0	5,2
10	36,8	740	0	1,8	4,0	5,8
12	36,7	770	0	1,9	1,5	3,4
14	36,6	440	0,8	3,1	3,0	6,9
16	36,8	660	2,0	3,5	4,2	9,7
18	36,8	720	0	2,2	5,5	7,7
20	36,6	500	0	12,4	5,0	17,4
22	36,7	550	0	9,9	6,0	15,9
24	37,0	790	0	3,1	4,7	7,8
26	36,9	650	0	4,1	3,8	7,9

In den vom 8.-26. Zyklustag durchgeführten Untersuchungen konnten nur 2 mal geringe Mengen von Ostradiol (0,8 und 2,0 µg) nachgewiesen werden. Die mittlere Ostrogenausscheidung im 24h-Urin war mit 8,8 µg deutlich erniedrigt. Die mittlere Östronausscheidung (4,5 µg) im 24h-Urin war gegenüber der von Östriol (4,0) leicht erhöht. Der Verlauf der Basaltemperaturkurve verlief uncharakteristisch und schwankte zwischen 36,6 und 37,0 °C. (Abb. 7)

II. 17 α -Äthinyl-19-nortestosteronacetat + ÄÖ

Fr.G.

30 Jahre, Menarche mit 16 Jahren, Zyklus 28 Tage/5-6
Zwillingsgeburt 1960, abort.Ø

Östrogenausscheidung im Normzyklus Seite 21

TABELLE 9

Östrogenausscheidung im 24h-Urin unter Medikation von
1,0 mg ANTA + 0,05 mg ÄÖ

Zyklus- tag	Basaltemp. °C	Harnmenge ml	Östradiol	Östron	Östriol	Total
7	36,6	1035	9,8	4,3	5,6	19,7
9	36,6	640	6,2	9,2	20,1	35,5
11	37,0	1140	9,1	7,0	15,0	31,1
13	37,0	985	5,1	6,0	5,0	16,1
15	36,9	720	3,7	2,6	2,6	8,9
17	36,9	695	1,2	3,5	4,3	9,0
19	37,0	830	1,6	3,3	6,6	11,5
21	37,1	725	2,5	2,5	3,8	8,8
23	37,0	810	2,0	2,4	4,0	8,4
25	36,9	950	1,5	1,8	2,5	5,8

Am 9.Tag wurde ein Maximum der Gesamtöstrogenausscheidung mit 35,5 γ bestimmt, an dem Östriol mit 20,1 γ den höchsten Anteil hatte. Die mittlere Östrogenausscheidung im 24h-Urin betrug 15,6 γ . Die Temperaturkurve zeigte biphasischen Verlauf (Abb.9).

Fr.W.

Anamnese wie Seite 16

TABELLE 10

Östrogenausscheidung im 24h-Urin unter Medikation von
2,5 mg ANTA + 0,05 mg ÄÖ

Zyklus- tag	Basaltemp. °C	Harnmenge ml	Oestradiol	Östron	Ostriol	Total
8	36,7	625	0	1,3	2,0	3,3
10	36,6	530	0	2,5	6,1	8,6
12	36,8	685	0	2,0	1,0	3,0
14	36,8	945	0	6,7	3,9	10,6
16	36,8	835	0	2,6	4,1	6,6
18	36,9	725	0	0,4	10,5	10,9
20	36,7	765	0	7,0	1,0	8,0
22	36,7	595	0	3,0	5,3	8,3
24	36,8	775	0	0,0	5,0	5,0
26	36,6	575	0	2,0	1,4	3,4

In 10 Zyklusanalysen konnte bei dieser Probandin kein Östra-
diol bestimmt werden. Die Ostriol- und Östronausscheidung war
ebenfalls deutlich erniedrigt und ergab zusammen eine mittlere
Ausscheidung im 24h-Urin von 6,7%. Das Verhältnis von Östron:
Ostriol war 1,0:1,5. Die Basaltemperaturkurve schwankte
zwischen 36,6 und 37,0 °C (Abb.8)

III. 17 α -Athiny1-4- oestren-3 β ,17 β -dioldiacetat + MAÖ

Folgende Untersuchungen erstreckten sich auf eine Gruppe von 6 Patientinnen im Alter von 23-35 Jahren, die wegen Dysmenorrhoeen, Verdacht auf Endometriose und Mastopathia cystica fibrosa (je ein Fall) in Behandlung waren. Da aus verschiedenen Gründen eine fortlaufende Östrogenkontrolle nicht möglich war, wurden jeweils aus einem behandelten Zyklus drei Bestimmungen gemacht. Die Zeitpunkte sind so gewählt, daß sie in einem Normzyklus der Mitte der Proliferationsphase, dem Ovulationstermin und der Lutealmitte entsprechen. Die Östrogenbestimmungen erfolgten nach einem Behandlungszeitraum von 2-4 Monaten.

TABELLE 11

Östrogenausscheidung im 24h-Urin unter Medikation von 1,0 mg Athinodioldiacetat + 0,1 mg MAÖ

Mittelwerte aus jeweils drei Bestimmungen.

	Östradiol	Ostron	Östriol	Total	Verhältnis
Fr.Sch.	0	1,4	3,1	4,5	1,4:3,1
Fr.S.	0,4	4,6	9,7	14,7	0,1:1,1:2,4
Fr.Sch.	2,1	3,0	11,7	16,8	0,7:1,0:3,9
Frl.B.	0,3	1,9	5,7	7,9	0,3:1,9:5,7
Frl.H.	0,4	5,0	7,1	12,5	0,2:2,5:3,5
Frl.M.	1,8	6,5	10,0	18,3	0,6:2,1:3,3

Auffällig ist in allen Fällen eine sehr niedrige Östradiol-ausscheidung. Insgesamt war die Östrogenausscheidung deutlich vermindert. Vergleichswerte in 3 Leerzyklen betragen 89 γ , 67,5 γ und 45 γ im 24-Stundenurin. (Abb.13)

IV. Ostrogenausscheidung in Absetzzyklen nach Langzeit-
behandlung mit Anovlar. (Siehe Abb.10,11,12)

Fr.G.

Anamnese Seite 18

TABELLE 12

Ostrogenausscheidung im 24h-Urin im 1. Leerzyklus nach 12 Mon.
Anovlar-Medikation.

Zyklus- tag	basaltemp. °C	Harnmenge ml	Ostradiol	Östron	Ostriol	Total
9	36,5	700	7,2	6,5	10,5	24,2
11	36,4	715	8,1	6,8	11,1	26,0
13	36,8	695	9,9	7,2	7,0	24,1
15	36,3	735	19,3	7,7	27,5	54,5
17	36,2	685	12,3	14,8	30,6	57,7
19	36,5	805	5,2	8,3	15,5	30,0
21	36,3	995	6,7	8,6	15,9	31,2
23	36,5	870	5,2	6,5	14,4	26,1

TABELLE 13

Ostrogenausscheidung im 2. Leerzyklus nach 12 Mon. Anovlar

9	36,5	615	9,6	6,0	9,2	24,8
11	36,5	1095	0	10,0	11,2	21,8
13	36,4	545	3,3	15,0	11,5	29,8
15	36,3	665	12,5	10,7	21,2	44,4
17	36,8	510	4,6	5,4	22,9	32,9
19	36,9	1085	5,4	5,6	17,8	28,8
21	36,9	810	4,8	15,1	19,0	38,9
23	36,8	665	4,3	9,6	16,5	30,4

Der 1. Leerzyklus wies insgesamt eine sehr hohe Ostradiolausscheidung auf mit einem Maximum von 19,3 γ am 15. Tag. Der Östron-Östriolgipfel, 14,8 γ und 30,6 γ , folgte 2 Tage später. Im 2. Leerzyklus kam es am 15. Tag zu einem Maximum der Gesamtöstrogene mit 44,4 γ . Die mittleren Östrogenausscheidungen im 24h-Urin waren 34,2 γ und 31,3 γ . Die Basaltemperatur verlief im Gegensatz zum 1. Zyklus biphasisch (Abb.10 und 11)

Fr.E.

26 Jahre, Menarche mit 14 Jahren, Zyklus 28-32 Tage/3
partus 2, abort.Ø

TABELLE 14

Ostrogenausscheidung im 24h-Urin im 1. Leerzyklus nach
18 monatiger Anovlar-Medikation

Zyklus- tag	Basaltemp. °C	Harnmenge ml	Östradiol	Östron	Östriol	Total
9	35,9	600	2,5	2,1	2,2	6,8
11	35,9	960	0,8	2,4	4,8	8,0
15	36,0	850	1,1	9,9	15,4	26,4
17	35,8	720	8,2	5,1	6,1	19,3
19	36,0	905	0,7	1,0	9,8	11,5
21	35,9	940	0,4	5,2	13,0	18,6
23	35,7	865	1,4	8,6	9,4	19,4
25	36,0	770	2,0	8,5	9,9	20,4
27	35,9	595	3,4	13,6	15,0	32,0
29	35,6	810	3,9	14,1	12,6	30,6
31	35,8	760	2,0	7,5	9,5	18,0
33	35,9	1035	1,0	5,7	6,0	12,7
37	36,4	645	1,3	7,7	8,7	17,7
39	-	1000	0,8	5,2	5,2	11,2

Die Ausscheidungsmaxima der drei Östrogenfraktionen lagen unterschiedlich. Am 17. Tag erreichte Östradiol mit 8,2 γ ein Maximum, Östron erst am 29. Zyklustag. Bei der Östriolfraction wurde 2 mal ein Gipfel beobachtet, am 15. Zyklustag (15,4 γ) und am 27. (15,0 γ). Die mittlere Östrogenausscheidung im 24h-Urin von 14 Bestimmungen betrug 18 γ . In Zusammenhang mit der Basaltemperatur, die einen sehr wechselnden Verlauf (Abb. 12) hatte, dürfte es sich um einen stark protrahierten, monophasischen Zyklus handeln.

3. Diskussion der Ergebnisse

Drei verschiedene Progestagene aus der Reihe der 19-Nortestosterone in Kombination mit einem Östrogen wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Östrogenausscheidung normal menstruierender Frauen geprüft.

In 3 unbehandelten Zyklen betrug die mittlere Gesamtöstrogenausscheidung im 24h-Urin 27,8%, 25,4% und 31,3%. Bei einer anderen Probandin lag die Gesamtöstrogenausscheidung mit 21,3% an der unteren Grenze des Variationsbereiches. In allen 4 Zyklen war der Östriolanteil bezogen auf die Gesamtöstrogenausscheidung jeweils am höchsten. Dabei fiel in 3 Zyklen das Maximum der Östriolausscheidung mit dem des Östradiols zusammen. HAMMERSTEIN (26) selbst konnte den typ. Östriol-lag in 10 Zyklen nur 2 mal nachweisen.

Die Basaltemperaturkurve zeigte in allen Fällen biphasischen Verlauf (Abb.1,4,6,11)

Die Östrogenausscheidung unter 2,5 mg Athinyldesoxonortestosteron + 0,075 mg MAÖ bzw. 2,5 mg Athinylnortestosteronacetat + 0,05 mg AO war in 4 Zyklen verglichen mit den Normzyklen um 28%, 65%, 65% und 73% vermindert.

Die mittleren Östrogenmengen im 24-Stundenurin betrugen 6,7%, 8,8%, 9,6% und 15,3% (Abb.8,7,5,3).

Während in 2 Zyklen mittlere Östriolausscheidungen von 4,0% und 9,2% (Abb.8 und 3) ermittelt wurden, wiesen 2 Zyklen im Vergleich zum Östron etwas niedrigere Östriolwerte auf: Östriol jeweils 4,0%, Östron 4,5% und 4,6%/24-Stundenurin (Abb.5 und 7).

In einem Zyklus wurde überhaupt keine Östradiolausscheidung beobachtet, unter 2,5 mg Athinyldesoxonortestosteron + MAÖ kam es bei derselben Probandin nur 2 mal zu einem geringen Östradiolanstieg (Abb.7 und 8).

Östradiol wurde in allen Fällen konstant am niedrigsten ausgeschieden. Die Tageswerte lagen im allgemeinen um 1-2%.

Die Basaltemperaturen ließen in keinem Falle einen Hinweis auf eine erfolgte Ovulation erkennen. In 2 Zyklen wurde ein thermogenetischer Effekt beobachtet (Abb.3 und 5).

Auf Grund der geschilderten Versuchsergebnisse kann in diesen 4 Zyklen eine Ovulation mit weitgehender Sicherheit ausgeschlossen werden, wenn ein fehlender Östrogengipfel bzw. erniedrigte Gesamtöstrogenausscheidung und Verlauf der Basaltemperatur als mögliche Kriterien für eine Ovulationshemmung gewertet werden können. Die genannten Substanzen in der angegebenen Dosierung darf man daher als wirksame Ovulationshemmer betrachten.

Die Östrogenausscheidung unter Medikation von 1,0 mg Äthinyldesoxonortestosteron + 0,06 mg MÄÖ bzw. 1,0 mg Äthinylnortestosteronacetat + 0,05 mg AÖ war im Vergleich zum Ausgangszyklus in 2 Fällen um 50% und 58% vermindert.

Die mittlere Östrogenausscheidung im 24-Stundenurin betrug 9,1 μ g und 15,1 μ g (Abb. 2 und 9). Östriol hatte jeweils einen Anteil von 5,0 μ g und 7,0 μ g. Die entsprechenden Werte im Normzyklus waren 10,1 μ g und 16,1 μ g.

Während bei einer Probandin (Abb. 2) die niedrige Gesamtöstrogenausscheidung bzw. fehlende Maxima und Verlauf der Basaltemperatur zu der Annahme einer Ovulationshemmung berechtigten, erreichte bei Fr.G. (Abb. 9) die Östradiolausscheidung am 9. Zyklustag ein Maximum von 10,2 μ g, für Östriol wurde ein Maximum von 20,1 μ g beobachtet. Die Basaltemperatur verlief biphasisch.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von BUCHHOLZ (7) und KAISER (34), daß länger verabreichte Progestagen-Östrogen-Dosen hauptsächlich die ovulationsauslösenden Maxima betreffen, kann bei Fr.G. normaler Zyklusablauf angenommen werden.

Kurzzeitig in niedriger Dosierung verabreichtes Östrogen bzw. Progesteron (17,64) bewirkt dagegen eine vermehrte FSH und LH-Abgabe. Dabei kommt es wahrscheinlich zu einer Sensibilisierung des Zentralnervensystems. LUNENFELD (41) hat deshalb mit Nachdruck auf die Frage der Dosisabhängigkeit in der Diskussion um die Ovulationshemmer hingewiesen.

OVERBEEK und de VISSER (47) konnten bei zwei chemisch nahe verwandten Substanzen einen Unterschied in der Wirkungsweise feststellen: Während Lynestrenol direkt auf das Ovarium oder die Ausschüttung von LH und FSH wirkte, verhinderte dessen 6-Methylderivat die Ovulation durch eine Blockierung der LH-Sekretion. Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmer ist indes bis heute noch nicht eindeutig entschieden. Bei niedrigen Dosen geht offenbar die Ovulationshemmung ohne eine Verminderung der Gesamtgonadotropinaktivität einher. LORAINE (39) gibt daher einem peripher lokalen Mechanismus den Vorzug, während BUCHHOLZ (7) und KAISER (34) aufgrund ihrer Untersuchungen den Wirkungsmechanismus im wesentlichen in einer Hemmung der Gonadotropinausschüttung während der Zyklusmitte sahen.

HALLER (23) hat bei Dauerbehandlung mit 90 mg Athinylnortestosteronacetat im Milzovar-Planimeter-Test bei Meerschweinchen den Wirkungsmechanismus eingehend studiert. Durch eine völlige Blockierung der LH-LTH Ausschüttung wurden keine corpora lutea gebildet. Außerdem hatte Athinylnortestosteronacetat eine starke Reduzierung der zystischen Follikelfläche zur Folge.

Nach den derzeitigen Ergebnissen darf man daher zwei von einander unabhängige Eigenschaften der Progestagene postulieren:

1. Blockierung der Hypophyse
2. Hemmung der Ovulation durch direkte Wirkung auf das Ovarium

Der Wirkungsmechanismus würde somit einen zentral-lokalen Vorgang darstellen, bei dem die LH-Depression im Vordergrund steht (34).

Die Östrogenausscheidung unter Medikation von 1,0 mg Ethinodioldiacetat + 0,1 mg MAÖ war in 6 Fällen konstant erniedrigt. Die Werte für die Gesamtöstrogene im 24-Stundenurin lagen zwischen 4,5 μ und 18 μ , der Ostriolanteil war jedesmal am höchsten (Abb.13). Auffallend war wieder die sehr geringe Ostradiolausscheidung. Die Ergebnisse lassen in allen Fällen auf eine Hemmung der Ovulation schließen. Ethinodioldiacetat scheint in seiner Wirkung den anderen Nortestosteronabkömmlingen bezogen auf die gleiche Gewichtseinheit überlegen zu sein.

Während 2,5 mg Athinylnortestosteronacetat bzw. 2,5 mg Athinyldeoxonortestosteron in Verbindung mit jeweils einem Östrogen bei allen Probandinnen die Ovulation wirksam unterdrückten, bestand in einem von zwei Fällen unter der auf 1,0 mg reduzierten Dosis Grund zu der Annahme einer Ovulation unter Berücksichtigung der auf Seite 23 genannten Kriterien. Eine Ausnahme bildet Ethinodioldiacetat, das in der niedrigen Dosis voll wirksam zu sein scheint.

In 2 Fällen wurde die Östrogenausscheidung in Absetzzyklen nach 12 und 18 monatiger Anovlarbehandlung bestimmt. Während 2 aufeinanderfolgender Zyklen wurden bei Fr.G. mittlere Östrogenmengen von 34,2 γ und 31,3 γ im 24-Stundenurin bestimmt (Abb.10 und 11). Im ersten Zyklus kam es bereits am 15.Tag zu einem Maximum der Östradiolausscheidung mit 19,3 γ . Während hier die Basaltemperatur noch sehr unregelmäßig verlief, zeigte sie im folgenden Zyklus deutlich biphasischen Verlauf. Am 15.Zyklustag kam es zu einem Maximum der Gesamtöstrogenausscheidung mit 44,4 γ . Der Östriol/Östradiol + Östron-Quotient betrug 1,06.

Vom 9.-39.Zyklustag wurden bei Fr.E. Östrogenbestimmungen nach 18 monatiger Anovlarbehandlung durchgeführt.(Abb.12).Die mittlere Östrogenausscheidung im 24-Stundenurin betrug hier 18 γ . Am 27.Zyklustag kam es zu einem Maximumder Gesamtöstrogenausscheidung mit 32,0 γ , wobei aber Östradiol bereits am 17. Zyklustag einen deutlichen Gipfel hatte. In der Basaltemperatur war in den ersten 10-14 Tagen ein leichter Abfall zu bemerken, wie es bereits PEETERS (49) nach Langzeitbehandlung beobachtet hat. Die menstruelle Blutung setzte am 40.Tag ein. Es handelte sich hier also um einen stark protrahierten Zyklus.

Die Ergebnisse in beiden Fällen entsprechen den Beobachtungen von GARCIA (19), der an Hand von 3000 Zyklen nach mehrjähriger Behandlung Proliferationsphasen von 4-6 Wochen fand. Bei älteren Frauen dagegen hat FERIN (16) 2-3 Monate beobachtet, innerhalb deren es wieder zu einer normalen ovariellen Tätigkeit kam. Die Frage der Reversibilität einer zeitweiligen Hemmung der ovariellen Funktionen kann somit grundsätzlich positiv beantwortet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Östrogenbestimmungen der vorliegenden Arbeit wurden mit der von BROWN und NOCKE angegebenen Methode durchgeführt.

An Hand der Gesamtöstrogenausscheidung bzw. fehlenden Maxima und Verlauf der Basaltemperatur erwies sich 2,5 mg Lynestrenol in Verbindung mit 0,075 mg MAÖ bzw. 2,5 mg ANTA + 0,05 mg AÖ in 4 Zyklen als wirksame Dosis zur Unterdrückung der Ovulation. Die Gesamtöstrogene im 24-Stundenurin betrugen 6,7 γ , 8,8 γ , 9,6 γ und 15,3 γ und waren gegenüber den Normzyklen um 28-73% vermindert.

In 2 Zyklen wurden Östrogenbestimmungen unter Verabreichung von 1,0 mg Lynestrenol + 0,06 mg MAÖ bzw. 1,0 mg ANTA + 0,05 mg AÖ durchgeführt. Die mittleren Östrogenausscheidungen im 24-Stundenurin betrugen 9,1 γ und 15,6 γ . Biphas.Verlauf der Basaltemperatur und hohe Östradiolausscheidung (10 γ) am letzten Tag des Temperaturtiefs berechtigen in einem Falle zu der Annahme einer Ovulation trotz 50% Verminderung der mittleren Gesamtöstrogenausscheidung.

Bei 6 Patientinnen wurden nach oraler Verabreichung von 1,0 mg Ethinodioldiacetat + 0,1 mg MAÖ 3 Östrogenbestimmungen gemacht, die vergleichsweise einem Normzyklus der Mitte der Proliferations- und Lutealphase sowie dem Zeitpunkt der Ovulation entsprachen. Die Östrogenausscheidung im 24-Stundenurin lag in einem Bereich von 4,5-18,3 γ . Die Östradiolfraction wies in allen Bestimmungen den niedrigsten Anteil (0-2,1 γ) auf.

Außer Ethinodioldiacetat scheint daher die 1,0 mg-Dosis eines Norsteroids in Verbindung mit der üblichen AÖ bzw. MAÖ-Menge nicht mehr sicher im Bereich einer für die Ovulationshemmung notwendigen Dosierung zu liegen.

In 2 Fällen wurde die Östrogenausscheidung nach langfristig verabfolgten Ovulationshemmern (12 und 18 Monate Anovlar) untersucht. Während es sich bei Fr.E. um einen stark protrahierten Zyklus von 40 Tagen mit einer mittleren Östrogenausscheidung von 18 γ handelte, war die Zyklusdauer in den beiden ersten Absetzzyklen bei Fr.G. nach 1 jähriger Anovlar-Medikation jeweils 28 Tage mit einer mittleren Östrogenausscheidung von 34,2 γ und 31,3 γ . Die Basaltemperatur zeigte im 2.Zyklus biphas. Verlauf.

Somit kam es nach langfristig verabfolgten Ovulationshemmern innerhalb 4-6 Wochen wieder zu einer normalen ovariellen Tätigkeit.

Abb. 1

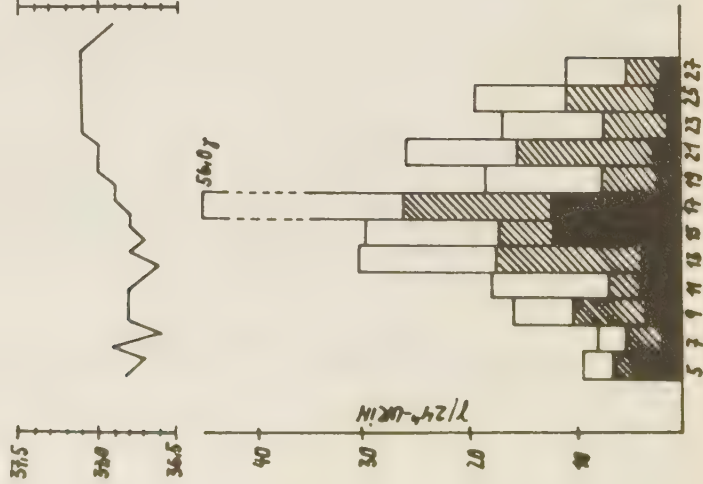
Abb. 2

Abb. 3

NORMZYKLUS

ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG UNTER
GABE VON
10 mg ÄTHINYL DESOXONOR-
TESTOSTERON + 0,06 mg HÄÖ

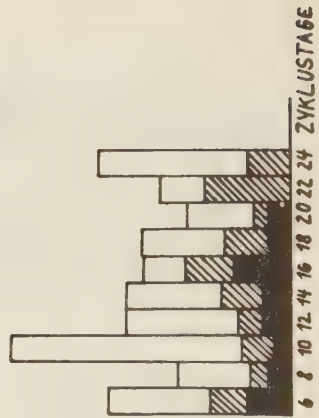
2,5 mg ÄTHINYL DESOXONORTESTOSTERON + 0,075 mg HÄÖ



□ ÖSTRADIOL

▨ ÖSTRON

■ ÖSTRADIOL



ZVKLUSTAGE

Abb. 4

NORMZYKLUS

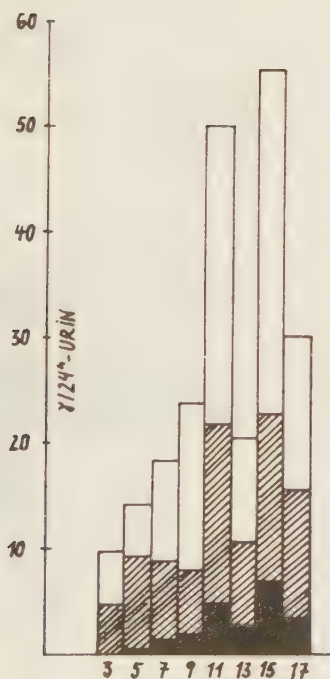


Abb. 5

ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG UNTER
2,5 mg ÄTHINYL DESOXONORTESTOSTERON +
0,075 mg MAO

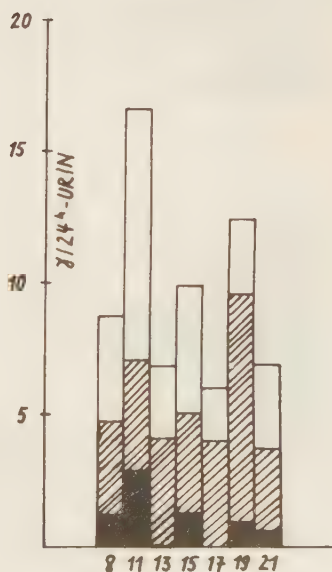


Abb. 6

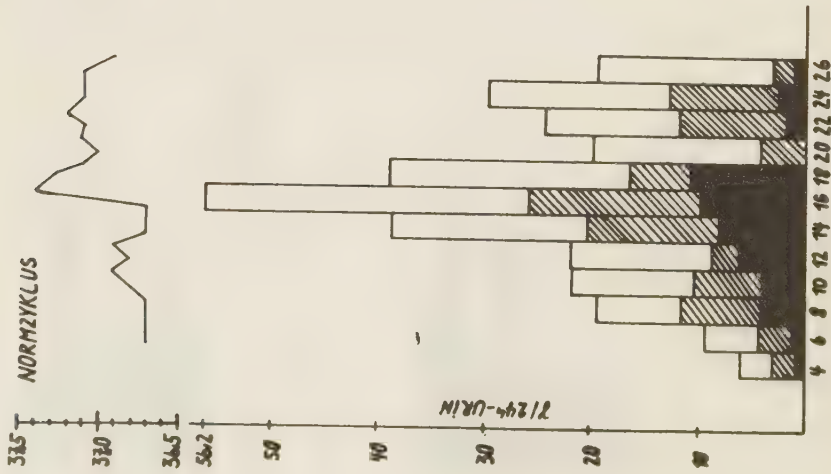


Abb. 7

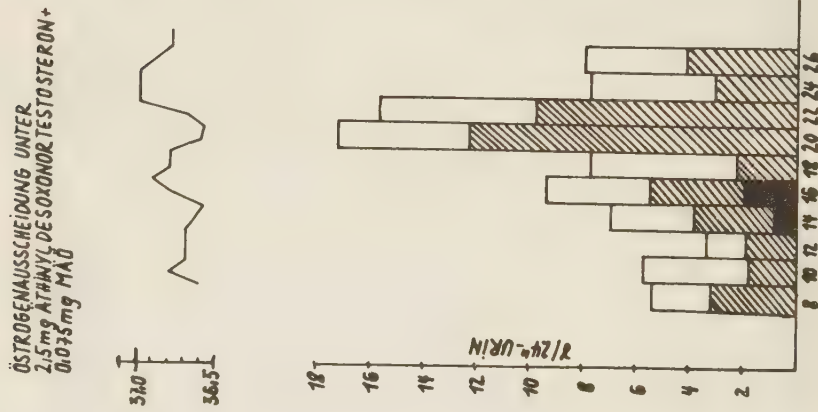


Abb. 8

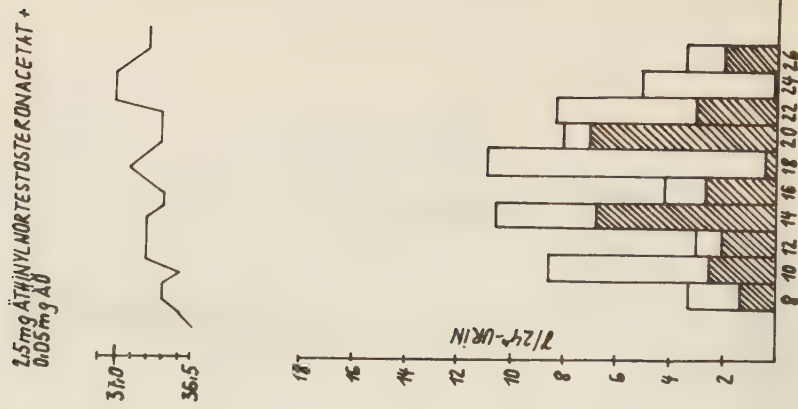


Abb. 10

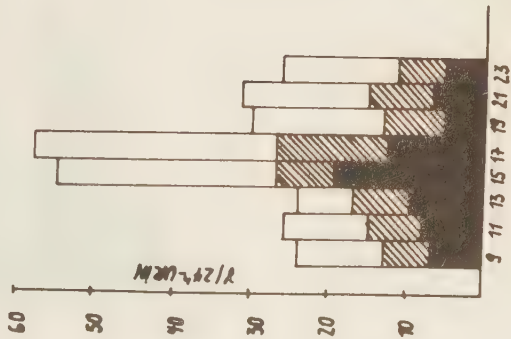
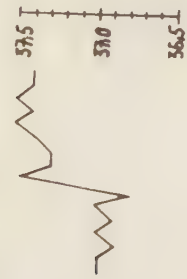
Abb. 11

Abb. 9

1. ABSETZZYKLUS
NACH 12 MONATIGER
ANOVLAR BEHANDLUNG

2. ABSETZZYKLUS

ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG UNTER GABE VON
10 mg ÄTHINYL NORTESTOSTERONACETAT + 0,05 mg ÄÖ



mg/24h

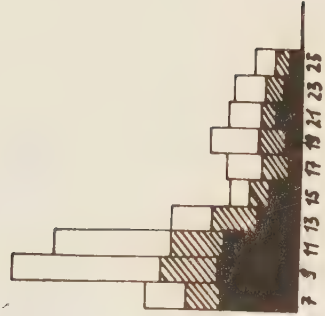
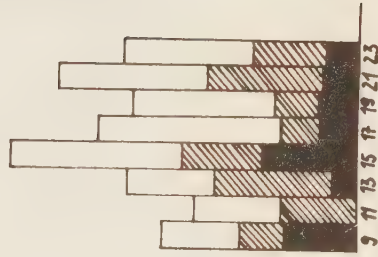


Abb. 12

ABSETZZYKLUS NACH 18 MONATEN
ANOVLAR.

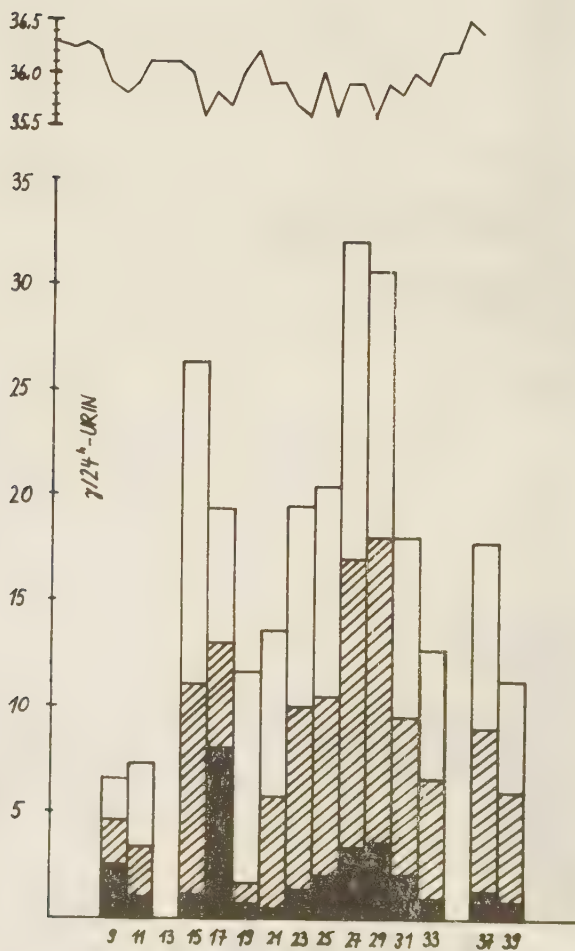
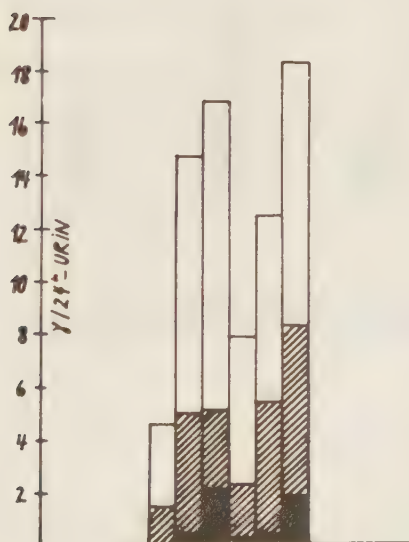


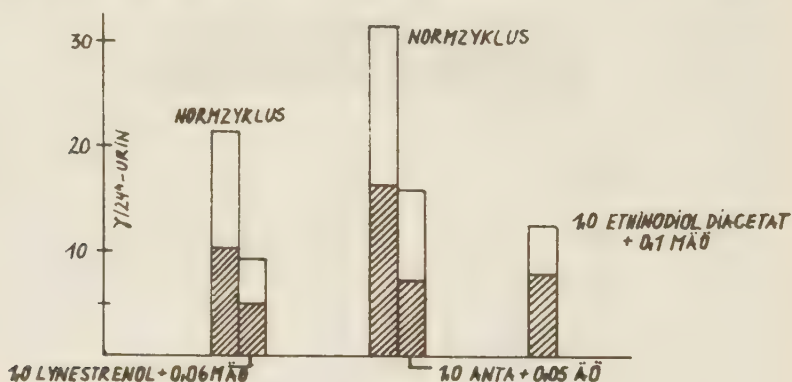
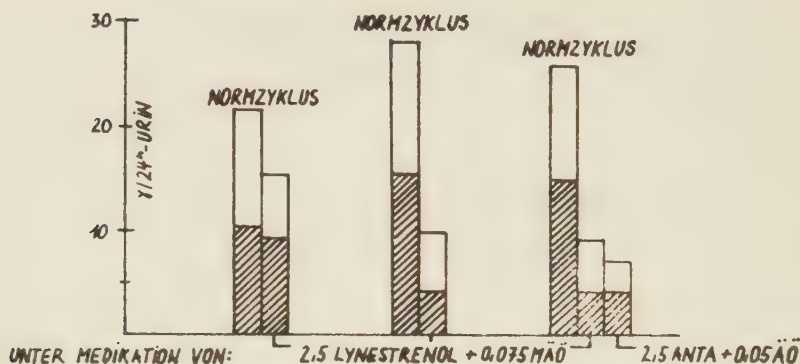
Abb. 13

MITTLERE ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG AUS JEWEILS
3 BESTIMMUNGEN VON 6 PATIENTINNEN UNTER
UNTER MEDIKATION VON 1.0mg ETHINODIOL DIACETAT +
0.1mg MÄÖ

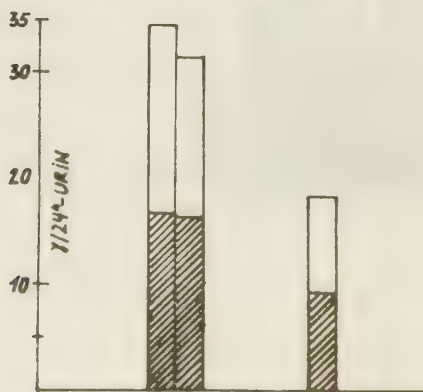


ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE

MITTLERE ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG IM 24-STUNDENURIN
 □ GESAMTÖSTROGE. ▨ DARIN ENTHALTENER ÖSTRIOLANTEIL



MITTLERE ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG NACH
 LANGZEITBEHANDLUNG (12 UND 18 MONATE ANOVLAR)



LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AMMON, R.
Fermente, Hormone und Vitamine, Band II
Thieme-Verlag, Stuttgart 1960
- 2) BORGLIN, N.E.
Inhibitory effect of Lynestrenol and Lyndiol on
human ovarian function.
Intern.J.Fertil. 9, 19 (1964)
- 3) BREUER, H.
Studies on the metabolism of 17 α -ethinyl-19-nor-
testosterone.
Intern.J.Fertil. 9, 181 (1964)
- 4) BROWN, J.B.
A chemical method for the determination of oestriol,
oestron and oestradiol in humane urine.
J.Biochem. 60, 185 (1955)
- 5) BROWN, J.B.
The relationship between urinary oestrogens and
oestrogens produced in the body.
J.Endocrin. 16, 202 (1957)
- 6) BUCHHOLZ, R., NOCKE, M. und NOCKE, W.
The influence of gestagens on the urinary excretion
of pituitary gonadotropins, estrogens and pregnane-
diol in women in the postmenopause and during the
menstrual cycle.
Intern.J.Fertil. 9, 231 (1964)
- 7) BUCHHOLZ, R. und NOCKE, W.
wirkungsmechanismus der Ovulationshemmung.
Fortschritte Geburtsh.Gynäk. 21, 148 (1965)
- 8) BULBROOK, und GREENWOOD, F.C.
Persistence of urinary oestrogens excretion after
oophorectomy and adrenalectomy.
Brit.Med.J. 5020, 662 (1957)
- 9) CLAESSON, C. und HILLARP, N.
Acta physiol.scand. 13, 115 (1947)
- 10) CLAYTON, G.W. und BONGIOVANNI, A.
Plasma 17-ketosteroids: an improved method for their
extraction and determination.
J.clin.Endocrinol. and Metabolism 14, 815 (1954)
- 11) COLTON, F.B. and KLIMSTRA
The chemistry and biology of 17-substituted
estrens-3, 17-diols.
Excerpta Med. 51, 57 (1962)

- 12) DICZFALUSY, E.
Technique and significance of clinical oestrogens assays.
Bull.Soc.Roy.Belge Gynec.et d'Obstetr.30,3,267(1960)
- 13) DICZFALUSY, E. und LAURITZEN, C.
Ostrogene beim Menschen, Springer-Verlag 1961
- 14) DORFMAN, R.J.
Amer.J.Med.21,679(1956)
- 15) ELTON, G.J. und STOREY, NUTTING and SAUNDERS
Effects of reproduction of the 3 ketone of 17-aethinyl-19-nortestosterone on its endocrine properties.
Acta endocrinol. 41,381(1962)
- 16) FERIN, J.
Hypoestrogenic amenorrhea and/or sterility induced by Lynestrenol.
Interm.J.Fertil. 9,29(1964)
- 17) GANS, E. and van REES, G.
Effect of small doses of oestradiolbenzoate on pituitary production and release of ICSH in gonadectomized male and female rats.
Acta endocrinol. 39,245(1962)
- 18) GREENBLATT, R.B. and JUNGCK, E.C.
Delay of menstruation with norethindrone, an orally given progestational compound.
J.Amer.Med.Ass. 166,1461(1958)
- 19) GREENBLATT, R.B. and GARCIA, C.R.
Delay of menopause by anti-ovulatory drugs denied.
J.Amer.Med.Ass. 184,7,47(1963)
- 20) GRUMBACH, M., DUCHARME, J.R. and MOLOSHOK, R.E.
On the fetal masculinizing action of certain oral progestins.
J.clin.Endocrinol. and Metabolism 19,1369(1959)
- 21) HALLER, J.
Einflussung der Ovulation durch Gestagene.
Geburtsh.Gynäk. 22,211(1962)
- 22) HALLER, J. und KIRCHHOFF, H.
Hormonale Kontrazeption.
Internist 5,243(1964)
- 24) HALLER, J., KÖNIG, A. und POLIWODA, H.
Hormonausscheidungen und Blutgerinnungsfaktoren unter oraler Gestagen-Ostrogen-Behandlung.
Geburtsh.Frauenhk. 25,215(1965)
- 23) HALLER, J.
Klin. und tierexperimentelle Testierung neuer synth. Gestagene.
Fortschritte d. Medizin 82,529(1964)

- 25) HALLER, J.
Ovulationshemmung durch Hormone
Thieme-Verlag, Stuttgart 1965
- 26) HAMMERSTEIN, J.
hormonanalyt. Untersuchungen zur Frage der endokrinen
Korrelationen im biphas. Menstruationszyklus der
Frau.
Arch.Gynäk. 196,504(1962)
- 27) HELLER,
Metabolism of the estrogens. The effect of liver
and uterus upon estrone, estradiol and estriol.
Endocrinology 26,619(1938)
- 28) HEUGSHEM, C. et VERLY, W.
Utilisation de la méthode isotopique dans l'étude
du métabolisme de androgènes et des oestrogènes.
Rapports 3. Réunion. Endocrinol. Langue franc. 139(1962)
- 29) HOHLWEG, W. und JUNKMANN, K.
Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des
Hypophysenvorderlappens.
Klin. Wschr. 321(1932)
- 30) INHOFFEN, H. und HOHLWEG, W.
Naturwissenschaften 26,96(1938)
- 31) JUNKMANN, K.
Die tierexperimentelle Prüfung antikonzeptioneller
Steroide.
Internist 5,237(1964)
- 32) KAISER, R.
Hormonale Ovulationshemmung.
Dtsch.med.Wschr. 88,2325(1963)
- 33) KAISER, R.
The inhibition of ovulation with oral progestative
substances.
Intern.J. Fertil. 9,87(1964)
- 34) KAISER, R.
Vorverlegung, Verzögerung und Hemmung der Ovulation.
Bericht auf der 35.Tagung der Gesellschaft für
Gynäkologie 1964 in München.
- 35) KAISER, R., RACKERT, B. und KEYL, W.
Die zeitliche Korrelation zwischen den Gonadotropin-
Östrogenmaxima und dem Basaltemperaturanstieg im
Zyklus.
Arch.Gynäk. 199,414(1964)
- 36) KAISER, R.
Praktische Erfahrungen mit der Ovulationshemmung.
Fortschritte Geburtsh.Gynäk. 21,107(1965)

- 37) KAISER, R. und DAUME, E.
Über eine einheitliche Nomenklatur für das
Klimakterium und seine Begleitsymptome.
Geburtsh.Frauenhk. 25,974(1965)
- 38) KOPERA, H. und HUIX, F.J.
Über die therapeutische Verwendbarkeit einiger Östrene.
Therapie der Gegenwart 102,181(1963)
- 39) LORAINÉ, J.A., MEARS, E., JACKSON, M. et alii
Effects of long-term administration on hormone
excretion in normally menstruating women.
Lancet, p. 902(1962)
- 40) LORAINÉ, J.A.
The effect of anti-ovulatory compounds on hormone
excretion.
Intern.J.Fertil. 9,155(1964)
- 41) LUNENFELD, B.
The ovarian response to exogenous human gonadotro-
pins alone and during simultaneous administration
of progestagens.
Intern.J.Fertil. 9,167(1964)
- 42) MELVIN, L., TAYMOR, M.D. und KLIBANOFF, P.
Ovulating-inhibiting effects of small doages of
17 α -aethinyl-19-nortestosteroneacetat.
Amer.J.Obstet.Gynec. 84,1470(1962)
- 43) MEY, R. und SCHEID, H.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer
androgenen Wirkung von Athinyl-nortestosteron.
Geburtsh.Frauenhk. 19,783(1959)
- 44) NEVINNY-STICKEL
Inhibition of ovulation determined by estimation
of pregnanediol estimation.
Intern.J.Fertil. 9,57(1964)
- 45) NOCKE, W.
A study of the colorimetric estimation of oestradiol-
17 β , oestradiol-17 α , oestrone, oestriol and 16-
epioestriol by the Kober reaction.
J.Biochem. 78,593(1961)
- 46) OVERBEEK, G.H. und de VISSER, MADJEREK,
The effect of lynestrenol on animal reproduction.
Acta endocrinol. 41,351(1962)
- 47) OVERBEEK, G. H. und de VISSER
Difficulties in determining the site of action
ovulation inhibitors.
Intern.J.Fertil. 9,177(1964)

- 48) PEETERS, F. und Mitarb.
Ovulationsunterdrückung durch Progestagene.
Geburtsh.Frauenhk. 20,1306(1960)
- 49) PEETERS, F.
Ovarian inhibition with progestagens: a study of
the recuperation stage.
Intern.J.Fertil. 9,111(1964)
- 50) PEETERS, F., van ROY und Mitarb.
Medizinische Indikationen zur Hemmung der Ovulation.
Internist 5,247(1964)
- 51) PEETERS, F., van ROY und OEYEN, R.
Einige therapeutische Indikationen der Ovulations-
Hemmung durch zyklische Behandlung.
Fortschritte Geburtsh.u.Gynäk. 21,141(1965)
- 52) PINCUS, G., GARCIA, C.R. und Mitarb.
Ethinodioldiacetat as a new highly potent oral
inhibitor of ovulation.
Science 138,439(1962)
- 53) PLOTZ, J.
Endokrinolog. Untersuchungen beim Menschen mit
radioaktiven Isotopen.
Geburtsh.Frauenhk. 17,595(1957)
- 54) POTS, P.
Die perorale Wirksamkeit synth.Gestagene.
Zbl.Gynäk. 79,529(1957)
- 55) RICHTER, R.H. und SCHREINER, W.E.
Die temporäre hormonale Sterilisierung der Frau und
ihre Problematik.
Therap.Umschau 20,489(1963)
- 56) SHEARMAN, R.P.
The effect of the long-term use of ovulation inhi-
bitors on the excretion of ovarian steroids.
Excerpta Med. 72,432(1963)
- 57) SHEARMAN, R.P.
Ovarian function during and after long-term
treatment with ovulation inhibitors.
Lancet 7359,557(1964)
- 58) SIEGEL, P. und HEIMN, G.
Die Reaktion des Endometriums auf die zyklische
Behandlung mit Ovulationshemmern.
Geburtsh.Frauenhk. 25,313(1965)
- 59) STIMMEL, B.F.
Fractionation and photometric estimation of estrogens
in human pregnancy urine.
J.Biol.Chem. 162,73(1946)

- 60) SWYER, G.I.M. and LITTLE, V.
Clinical Assesment of orally active progestagens.
Proc.Roy.Soc.Med. 55,861(1962)
- 61) TALALAY, P. und WILLIAMS-ASHMAN, H.G.
Steroids hormones and enzymatic hydrogen transport.
Acta endocrinolog.Suppl. 50,161(1960)
- 62) VENNING, G.R.
Selection and testing of progestational steroids
for oral contraception.
Proc.Roy.Soc.Med. 55,863(1962)
- 63) WINTER, M.S.de
Chem. and Ind.p. 905(1959)
- 64) WOLTHUIS, O.L.
The effect of sex steroids on the prolactin content
of hypophysis and serum in rats.
Acta endocrinol. 43,137(1963)
- 65) ZANDER, J.
Wie gestagen wirksamen Hormone im Organismus.
Geburtsh.Frauenhk. 17,876(1957)
- 66) ZANDER, J.et alii
Identification and estimation of oestradiol-17 β
and oestron in human ovaries.
Acta obstet.gynec.scand. 38,724(1959)
- 67) ZELLER, S.
Dissertation München 1961

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.R.Kaiser für die Überlassung des Themas und für seine Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.
Herrn Prof.Dr.W.Bickenbach danke ich für die Übernahme des Coreferates und für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.
Fräulein Rogowski und Frau Rode, die mir bei den Laborarbeiten stets hilfreich zur Seite standen, gilt hier ebenfalls meine dankbare Anerkennung.

LEBENS LAUF

Am 16. Februar 1938 wurde ich, Josef Bergmann, als 4. Kind des Landwirtes Emil Bergmann und seiner Ehefrau Emilie, geb. Hübner, in Berzdorf in Nordböhmen geboren. Nach 4 1/2 Jahren Volksschule in Wittenberg-Piesteritz trat ich 1952 in das Hum. Gymnasium in Königstein/Taunus ein, wo ich 1959 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1960 begann ich an der Johann-Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt das Studium der Medizin. Im Oktober 1961 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März 1963 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach einem klin. Semester an der dortigen Universität wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität in München, an der ich am 14. Dezember 1966 das Medizinstudium mit dem Staatsexamen abschloß. Seit dem 1. Februar 1967 bin ich auf einer neurolog. Station der Universitäts-Nervenklinik tätig.

